

EP 03 / 14 9 4 0

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 16 FEB 2004	
WIPO	PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 61 694.9

Anmeldetag: 30. Dezember 2002

Anmelder/Inhaber: Professor Dr. med. Friedhelm Brassel,
47055 Duisburg/DE

Bezeichnung: Flüssiges Embolisat

IPC: A 61 K 38/00

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 14. Januar 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
(im Auftrag)

Wallner

BRSL0004 (1536/02)
D16/D6288
AK/da-co

Flüssiges Embolisat

5 Die Erfindung betrifft ein flüssiges Embolisat, das zur Occlusion von Gefäßfehlbildungen bestimmt ist und in applikationsfertiger Form eine stabile Emulsion mit hoher Röntgendichte und eine geringe Separationsneigung aufweist.

10 Die Occlusion von Gefäßfehlbildungen mit Hilfe endovaskulärer Techniken hat in den vergangenen Jahrzehnten eine überragende Bedeutung insbesondere beim Verschuß von arteriovenösen Fisteln und von Aneurysmen selbst im intrakraniellen Bereich erlangt. Dabei handelt es sich bei den arteriovenösen Kurzschlüssen zumeist nur angeborene regionale Erweiterungen in kapillaren Gefäßabschnitten zwischen dem arteriellen und dem venösen System, die als
15 einfache Fistel, aber auch als Gefäßnetze vorliegen können. Solche arteriovenösen Kurzschlüsse entstehen häufig auch in gefäßreichen Tumoren.

Aneurysmen sind Aussackungen in Blutgefäßen, die sich aus einer Gewebeschwäche heraus bilden können und unter dem Druck des fließenden Blutes die Tendenz haben, sich im Laufe der Zeit auszuweiten. Bei
20 weitgehender Ausdünnung der Gefäßwand besteht die Gefahr des Reißens, was zu schweren Komplikationen und im intrakraniellen Bereich häufig zum Tode oder zu schweren Behinderungen führt.

In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche Techniken zur Verödung derartiger arteriovenöser Fehlbildungen entwickelt, die auf der endovaskulären

Injektion von Embolisationsmaterialien beruhen. Grundsätzlich kommen zwei unterschiedliche Gruppen von Embolisationsmaterialien zum Einsatz.

Zu nennen sind hier zum einen sogenannte Flüssigembolise (hochprozentiger Alkohol, Acrylate, Fibrinkleber, Aethoxysklerol®, Ethibloc®), die bei Injektion in das Gefäßmaterial durch schnelles Abbinden des Embolisationsmaterials bei Kontakt mit Blut oder übermäßige Irritation der Gefäßwand zu einer Verlegung des Gefäßvolumens führen.

Zum anderen werden partikuläre Embolise eingeführt, beispielsweise in Form von kleinen Partikeln wie Polyvinylalkohol und Kollagenfasern, von Metallspiralen aus Platin, Wolfram oder Edelstahl, von Nahtmaterialstücken und von ablösbaren Ballonen, die zu einer mechanischen Verlegung des Gefäßvolumens unter Flussverlangsamung mit nachfolgender Thrombosierung führen.

Sowohl die Flüssigembolise als auch die partikulären Embolise haben ihre besonderen Einsatzgebiete.

Flüssige Embolise wie Fibrinkleber Acrylate und Ethibloc® erlauben prinzipiell den homogenen Ausguss eines Gefäßareals. Eine sekundäre Wiedereröffnung des embolisierten Areals ist so auf ein Minimum reduziert. Auch die Wiedereröffnung eines Gefäßkurzschlusses durch eine sekundäre Erweiterung benachbarter Kollateralgefäße ist in einem mit Flüssigembolisat embolisierten Areal auf ein Minimum beschränkt. Flüssigembolise haben deshalb zur Verödung komplexer netzförmiger Kurzschlüsse eine herausragende Stellung erlangt. Gegenüber der Verwendung von partikulären Embolisaten besteht häufig der Vorteil, daß die vollständigere Ausfüllung der Malformation die Häufigkeit von Rekanalisierungen deutlich vermindert.

Von den Flüssigembolisaten führen die Acrylate häufiger zu einem irregulären Ausguß des zu behandelnden Gefäßareals, was die Ursache für eine Rekanalisation des embolisierten Gefäßes sein kann. Zudem ist die Polymerisation von Acrylat eine exotherme Reaktion unter Freisetzung von potentiell kanzerogenen Radikalen und Monomeren.

Fibrinkleber weisen eine höhere Viskosität als Acrylate auf und erlauben damit einen homogenen Gefäßvolumenausguß bei der Embolisation. Bei Kontakt mit Blut tritt eine Vernetzung des Fibrins auf, welche zu der gewünschten Verlegung des Gefäßlumens führt. Im Verlauf einiger Tage wird das Embolisat allerdings relativ schnell abgebaut, wodurch es im embolisierten Gefäßareal zu Rekanalisierungen kommen kann, bevor es zum endgültigen Gefäßverschluss durch neugebildetes Bindegewebe kommt.

Bei Ethibloc® handelt es sich um eine Occlusionsemulsion, die in ihrer kommerziellen Form aus 210 mg Zein (Prolamin aus Mais, das kein Tryptophan und Lysin enthält), 162 mg Natriumamidtriazolat-Tetrahydrat, 145 mg Oleum papaveris (Mohnöl), 316 mg Ethanol und 248 mg aqua bidest auf je 1 ml Emulsion besteht. Ethibloc® weist in dieser Zusammensetzung eine höhere Viskosität als Acrylate und Fibrinkleber auf. Es handelt sich um einen in Alkohol gelösten Mais-Eiweißkleber, der in der Umgebung von Blut oder wässrigen Lösungen präzipitiert. Das Präzipitat weist eine kaugummiartige Konsistenz auf, die primär zu einem Verschluss des Gefäßlumens führt. Das in ein Gefäß injizierte Embolisat zeigt in postoperativen, histologischen Präparaten einen homogenen Ausguß des Gefäßlumens.

Ethibloc® enthält ein primäres Kontrastmittel (Natriumamidtriazolat-Tetrahydrat), wodurch es im Röntgenbild erkennbar ist. Der Gehalt an Mohnöl dient dazu, daß Abrissverhalten bei der Applikation zu verbessern. Anwendungen im neuroradiologischen Bereich erfolgten zunächst bei gefäßreichen Malignomen im Kopf-Halsbereich, Meningeomen und Duraangiomen. Verbesserungen der Mikrokathetertechnik wie der Embolisataufbereitung zur Anwendung über Mikrokatheter erlaubten im weiteren Verlauf aber auch die Anwendung von Ethibloc® im eigentlichen Bereich der Hirn- und Rückenmarksgefäße.

Die Entwicklung von Mikrokathetern mit zunehmend kleineren Lumen, aber auch die Anwendung von Ethibloc® im intrakraniellen Bereich machten die Modifikation der Applikationstechnik und die Verbesserung der Einstellung von Ethibloc® erforderlich.

Es wurde beschrieben, dass Ethibloc® durch Zufügen von Lipiodol, einem öligen Kontrastmittel auf Basis von jodiertem Mohnöl, in der Viskosität abgesenkt und in der Röntgendichte erhöht werden kann. Nachteil dieser Ethibloc®-Mischungen ist jedoch, daß es sich nicht mehr um eine Emulsion, sondern um eine bloße Suspension handelt, die zu einer schnellen Entmischung neigt. Ethibloc® selbst steigt aufgrund seines geringen spezifischen Gewichts nach oben, während sich das spezifisch schwerere Lipiodol nach unten absetzt. Dieses Absetzverhalten spielt bei schnellen Applikationen eine eher geringe Rolle, führt jedoch bei komplizierteren und zeitraubenden Eingriffen und Anwendungen dazu, daß sich der Gefäßausguß des zu embolisierenden Gefäßabschnitts nicht homogen ausfüllt. Die Injektion der Suspension über den Mikrokatheter führt dazu, dass abwechselnd kleine Portionen von Ethibloc® und Lipiodol an der Katheterspitze austreten und Blöcke bzw. Phasen aus dem einen oder anderen Material bilden. Als Folge kann es in den embolisierten Gefäßabschnitten zu einer Rekanalisation kommen.

Die Injektion der Suspension über den Mikrokatheter ist aus einem weiteren Grund problematisch. Durch Luft einschlüsse bei der Abmischung und die Applikation durch den Mikrokatheter kommt es automatisch zur Ausbildung von Luftblasen. Derartige Luftblasen werden unter dem Injektionsdruck komprimiert und führen bei der Applikation der Masse aus Ethibloc und Lipiodol zu einem „Luftpistoleneffekt“, der im besten Fall unerwünscht ist, bei Einsatz in dünnwandigen Aneurysmen jedoch auch zur Ruptur führen kann.

Auf der anderen Seite ist aber die durch den Lipiodol-Zusatz erreichte höhere Röntgendichte der Prolamin- bzw. Zein-Emulsion insbesondere bei intrakraniellen Anwendungen notwendig und erwünscht. Auch fördert der Lipiodol-Zusatz die Separierung der Bestandteile der Suspension. Insoweit wäre auch eine Erhöhung der Viskosität, die prinzipiell auch einer Separierung entgegenwirkt, wünschenswert, wobei aber besonderen Applikationen, insbesondere bei der Embolisation von Gefäßen mit geringem Gefäßdurchmesser, etwas im Bereich von Kapillaren und insbesondere arteriovenösen Kurzschlüssen mit netzförmigen (plexiformen) Kurzschlußverbindungen zwischen dem arteriellen und dem venösen Gefäßsystem, die eine geringere Viskosität des Embolisationsmittels erfordern, Rechnung getragen werden muß.

Die Einstellung von Ethibloc[®]-Emulsionen auf die jeweils gewünschte Viskosität und Röntgendichte erfolgte bisher stets unter alleiniger Verwendung des auf dem Markt verfügbaren Kontrastmittels Lipiodol.

5 Im Lichte dieser Ausführungen ergibt sich die Aufgabe, ein Embolisationsmittel bereitzustellen, daß die notwendige Röntgendichte aufweist, hinsichtlich seiner Viskosität auf den Einsatzzweck einstellbar ist, keine oder allenfalls eine geringe Tendenz zur Separierung der Komponenten mit sich bringt und bei alledem zu einer schnellen und gleichmäßig ablaufenden Präzipitation am Einsatzort und einer weitgehend vollständigen Ausfüllung des zu behandelnden Gefäßlumens
10 führt.

Diese Aufgabe wird mit einem dreikomponentigen Embolisat gelöst, das die im Anspruch 1 genannten Bestandteile aufweist.

15 Vorzugsweise weist das erfindungsgemäße Embolisat die Komponenten (b) (c) in einem Volumenverhältnis von 1:2 bis 2:1 auf, besonders bevorzugt in gleichen Volumenanteilen. Es hat sich gezeigt, daß bei in etwa gleichen Volumenverhältnissen dieser Komponenten die Stabilität der Emulsion besonders groß ist und eine besonders gleichmäßige Occlusion erzielt werden kann.

20 Darüber hinaus hat es sich als vorteilhaft erwiesen, zur Okkusionsmischung 30 Vol.-% der Komponente (A) und jeweils 15 bis 35 Vol.-% der Komponente (b) und (c) einzusetzen. Die Komponente (a) besteht dabei selbst insbesondere aus einer (kommerziell erhältlichen und weitgehend üblichen) Zein-Emulsion in wässrigem Alkohol besteht. Die kommerzielle Zein-Emulsion enthält zusätzlich
25 ein herkömmliches Röntgenkontrastmittel, beispielsweise in der Form von Natriumamidotrizolat-Tetrahydrat, sowie ein pflanzliches Öl zur Verbesserung des Abrissverhaltens, beispielsweise Monhyl. Ein solches Produkt ist unter der Bezeichnung Ethibloc[®] bekannt.

30 Was die Komponente (b) anbetrifft, ist das flüssige Röntgenkontrastmittel vorzugsweise ein in der Medizin eingeführtes Mittel namens Lipiodol[®], bei dem es sich um ein jodhaltiges Pflanzenöl, nämlich Mohnöl, handelt. Alternativ

können andere übliche Röntgenkontrastmittel in üblicher Form eingesetzt werden, beispielsweise eines, das unter der Bezeichnung Pantopaque erhältlich ist.

Das erfindungsgemäße Embolisat wird in applikationsfertiger Form insbesondere durch Homogenisierung der Komponente (a), zum Mischen der Komponente (b) und Zumischen der Komponente (c) zur Mischung aus (a) und (b), in dieser Reihenfolge, erhalten, wobei alle Schritte unter Luftausschluß durchgeführt werden. Luftausschluß bedeutet, daß in der applikationsfertigen Form, weder Luft noch andere Gase in der Flüssigkeit vorhanden, die das Fließverhalten beeinflussen könnten. Dies kann insbesondere durch Anlegen eines Vakkums herbeigeführt werden, aber auch durch Abzentrifugieren von Luftbestandteilen.

Es ist naturgemäß ebenfalls möglich, andere Mischverfahren einzusetzen, bei denen, insbesondere unter Verwendung maschineller Komponenten, die Komponenten in anderer Reihenfolge vermischt und homogenisiert werden und der Luftausschluß vor, während und im Anschluß an das Mischverfahren herbeigeführt wird.

Die für das erfindungsgemäße Embolisat zur Durchführung des erfindungsgemäßen Mischverfahrens verwandten Komponenten (a), (b) und (c) liegen vorzugsweise separat abgefüllt vor und werden über ein Mischsystem miteinander vermischt. Diese separate Abfüllung kann beispielsweise dadurch gegeben sein, daß die Komponenten in einzelnen in der Medizin übliche Spritzen steril aufgezogen vorliegen und über diese in das Mischsystem eingebracht werden. Verwendbar sind auch steril abgepackte Einzelpackungen der drei Komponenten, in separater Form, oder so miteinander verbunden, daß sie gegeneinander geöffnet werden können und eine Mischung innerhalb des Packungssystems erfolgen kann. Als besonders geeignet hat sich ein Mischsystem erwiesen, daß aus einem Dreiwegehahn besteht, an den die Spritzen angeschlossen werden und über den die einzelnen Komponenten nacheinander durch Hin- und Herspritzen homogenisiert und zugemischt werden können. Durch geeignete Gestaltung bzw. Verkantung des Dreiwegehahns ist es dabei möglich, Turbulenzen zu erzeugen, die den

Mischvorgang und die Homogenisierung beim Hin- und Herspritzen der Komponenten verbessern. Ein solcher Dreiwegehahn kann mit einem üblichen Anschlusssystem für Spritzen versehen sein.

5 Diesbezüglich ist es vorteilhaft und auch Gegenstand der Erfindung, die Komponenten (a), (b) und (c), separat verpackt in einem vorgegebenen Volumenverhältnis, zusammen mit einem Mischsystem zur Verfügung zu stellen. Insbesondere enthält ein solches medizinisches Kit auch eine leere Packung zur Aufnahme der fertigen Mischung. Die Komponenten und die leere Packung bestehen vorzugsweise aus Einwegspritzen. Naturgemäß kann das
10 medizinische Kit auch ein entsprechendes Anschlusssystem enthalten.

Der Luftausschluß kann durch Anlegen eines Vakuums herbeigeführt werden, aber auch durch Einspannen der Spritze oder des Behälters mit der fertigen Mischung in eine Zentrifuge.

15 Das erfindungsgemäße Embolisat wird insbesondere für die Occlusion von Gefäßen und Gefäßfehlbildungen eingesetzt. Dabei handelt es sich insbesondere um Aneurysmen oder arteriovenöse Kurzschlüsse.

Soweit in der Beschreibung von wässrigem Alkohol oder Alkohol die Rede ist, handelt es sich bei dem Alkohol um medizinischen Alkohol, in der Regel wenigstens 96 %ig, und um aqua bidest.

20 Besonders bevorzugt sind derzeit die folgenden Mischungen, die in der genannten Reihenfolge eine aufsteigende Viskosität aufweisen. In ihrer Stabilität können diese homogenen Ethibloc-Lipiodol-Alkohol-Emulsionen dadurch verbessert werden, daß der Lipiodolanteil verringert bzw. der Alkoholanteil in dem Zusatz zum Originalethibloc derart erhöht wird, daß der
25 Gesamtalkoholgehalt einen Anteil von 70 bis 80 Vol.-% erreicht.

1. 1 Teil Ethibloc + 1 Teil Lipiodol + 1 Teil Alkohol
2. 2 Teile Ethibloc + 1 Teil Lipiodol + 1 Teil Alkohol
3. 4 Teile Ethibloc + 1 Teil Lipiodol + 1 Teil Alkohol.

Bei geringen Lipiodolanteilen in der Komponente (b) kann das damit einhergehende Problem der schlechteren Röntgenkontrolle dadurch umgangen werden, daß das in der Komponente (a) enthaltene Öl zur Verbesserung des Abrissverhaltens durch einen erhöhten Anteil an Röntgenkontrastmittel (etwa Natriumamidotrizolat-Tetrahydrat) ersetzt wird. Eine gute Röntgensichtbarkeit ergibt sich dann, wenn die Röntgendichte etwa 200 bis 350 mg Jod/ml entspricht. Durch die Zumischung der Komponente (c) ergibt sich in jedem Fall eine brauchbare Stabilisierung der Emulsion. Gleichzeitig bewirkt der Alkohol naturgemäß eine Verstärkung der gefäßverschließenden Wirkung durch lokale Schädigung der Gefäßwandung.

Soweit die Komponente (a) eine Zein-Emulsion in wässrigem Ethanol ist, die gegebenenfalls weitere übliche Additive enthält, jedoch kein Röntgenkontrastmittel, kann es sinnvoll sein, mit relativ großen Mengen, insbesondere der Komponente (b) zu arbeiten, um die notwendige Röntgenkontrolle des Embolisats zu ermöglichen.

Die Erfindung wird durch das nachfolgende Beispiel näher erläutert.

Beispiel

Material und Methode

Es wurden insgesamt 236 Patienten mit Ethibloc® Embolisaten in 458 Interventionssitzungen behandelt. Insgesamt wurden 1221 Arterien gefäßreicher pathologischer Gefäßlesionen superselektiv mit Mikrokatheter sondiert und occludiert.

Insgesamt wurden 173 Patienten mit Gefäßmißbildungen, 62 mit Tumoren und ein Patient mit einer entzündlichen Erkrankung im Kranio-Spinalen Bereich embolisiert. Vor jeder Intervention erfolgte eine ausführliche Schnittbilddiagnostik der zu embolisierenden Region.

Ablauf der Embolisation

Die Embolisationen erfolgten entweder transarteriell über Mikrokatheter bzw. bei karvernösen Gefäßmißbildungen mit Direktpunktionen, bei denen das Embolisat über die Punktionskanüle in das Zielgebiet injiziert wurde. Die transarteriellen Mikrokatheterembolisationen wurden über einen Zugang von der Arteria femoralis aus durchgeführt. Nach erneuter diagnostischer Angiographie des Zielgebietes erfolgte die koaxiale Einführung des Mikrokatheters in die Hauptzuflussarterie des zu embolisierenden Gefäßareals. Die korrekte der Lage der Mikrokatheterspitze wurde durch superselektive Angiographieserien über den Mikrokatheter kontrolliert.

Bei der jeweils eingesetzten Embolisatmischung wurde eine optimale Einbringung des Embolisats in den Angiomnidus bzw. in den Tumornidus angestrebt. Nach optimaler Positionierung des Mikrokatheters erfolgte die Vorbereitung einer der folgenden Embolisat-Emulsionen:

1. Genoine Ethibloc®-Emulsion (unverdünntes Ethibloc®)
2. Ethibloc®-Suspension durch Mischen von Ethibloc® und Lipiodol in einem Mischungsverhältnis von 1:1 (alte Mischung)
3. Ethibloc®-Emulsion in Abmischung von Ethibloc®, Lipiodol und Alkohol im Verhältnis 1:1:1 (erfindungsgemäße Mischung).

Nach Verbinden der Ethibloc®-Spritze mit einer weiteren 10 ml-Luerlockspritze über ein Drei-Wege-Nylonhahn im Winkel von 90° wird nach Evakuierung sämtlicher Luft das Embolisat durch wechselseitiges Hin- und Herspritzen homogenisiert, bis es eine gleichmäßige gelbliche Färbung erreicht hat. An den Drei-Wege-Hahn wird dann eine 1 ml-Luerlock-Glasspritze angeschlossen. Unter Evakuierung von Luft wird die beabsichtigte Embolisatmenge in die 1 ml-Luerlockspritze aufgezogen. Zur Herstellung der „alten Mischung“ wird ausschließlich Lipiodol mit einer 1 ml oder 0,5 ml-Luerlockspritze über den Drei-Wege-Hahn mit Ethibloc® vermischt und unmittelbar zur Embolisation eingesetzt.

Bei der Herstellung des erfindungsgemäßen Embolisats (neue Mischung) wird der jeweilige Lipiodolanteil durch die gleiche Menge reinen Alkohol (96 %iger medizinischer Alkohol) ergänzt. Es resultiert eine stabile Emulsion. Die Färbung des Embolisats geht dabei von einem kräftigen Gelb zu einem blassen oder fast weißlichen Gelb über. Die erfindungsgemäßen Embolisate erwiesen sich über
5 einen hinreichend langen Zeitraum stabil, d. h. es wurde über einen Zeitraum von 1 bis 2 Stunden keine Phasentrennung beobachtet.

Das fertige Embolisat wurde anschließend auf herkömmliche Weise über den Mikrokatheter unter angiographischer Kontrolle appliziert, wobei ein schnelles
10 Auffüllen des Totraums im Mikrokatheter angestrebt und langsames injizieren des Embolisats in das sondierte Gefäß angestrebt wurde. Es zeigte sich jeweils, daß das erfindungsgemäße Embolisat über ein besseres Fließverhalten verfügte und es nicht zu der bei der „alten Mischung“ nach kurzer Zeit auftretenden Phasentrennung kommt. Das Gefäß konnte jeweils mit dem erfindungsgemäßen
15 Embolisat homogen, zügig und gleichmäßig befüllt werden. Mit der alten Mischung wurde dagegen jeweils eine Tendenz zur Phasentrennung mit der Ausbildung von einzelnen Ethibloc-Tropfen und Lipiodol-Tropfen beobachtet.

Ergebnisse

Im Vergleich zu alternativen Flüssigembolisaten erweist sich Ethibloc® als ein
20 Embolisat, das bei unterschiedlichen Gefäßmorphologien und Strömungsverhältnissen eingesetzt werden kann. Die Anwendung von Poren Ethibloc® in der Art und Weise wie es vom Hersteller geliefert wird, reicht jedoch hierfür alleine nicht aus. Zur Embolisation kleinster Gefäße ist die Verdünnung von Ethibloc® mit Lipiodol und insbesondere mit Lipiodol plus zusätzlichem
25 Alkohol vorteilhaft.

Im Rahmen der Erfindung wird die erfindungsgemäße Mischung zu einer Absenkung der Viskosität des Embolisats und erlaubt ein tieferes Eindringen des Embolisats in den arteriovenösen Kurzschluß bis zur venösen Embolisation. Im Gegensatz dazu tritt bei der Embolisation netzförmiger arteriovenöser
30 Kurzschlüsse in der Regel primär ein proximaler Gefäßverschluß auf.

Eine vorangehende Embolisation mit Occlusionsspiralen aus Platin kann vorteilhaft sein und die Verankerung des Embolisats am Applikationsort fördern. Platinspiralen schaffen im Bereich von arteriovenösen Fehlbildungen eine Gitterstruktur, die dann mit Ethibloc® verklebt wird.



Patentansprüche

1. Flüssiges Embolisat, insbesondere zur Occlusion von Gefäßfehlbildungen, bestehend aus

(a) 20 – 80 Vol.-% einer Occlusionsmischung, die eine Zein-Emulsion in wässrigem Ethanol enthält,

(b) 10 – 40 Vol.-% eines Röntgenkontrastmittels in flüssiger Form und

(c) 10 – 40 Vol.-% Ethanol,

10 wobei die Komponenten (a), (b) und (c) getrennt vorliegen und erst unmittelbar vor der Applikation zu einer homogenen Emulsion vermischt werden.

2. Embolisat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponenten (b) und (c) in einem Volumenverhältnis von 1:2 bis 2:1, vorzugsweise in gleichen Volumenanteilen vorliegen:

15 3. Embolisat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus 30 – 70 Vol.-% der Komponente (a) und jeweils 15 – 35 Vol.-% der Komponenten (b) und (c) besteht.

20 4. Embolisat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente (a) aus einer Zein-Emulsion in wässrigem Alkohol, einem Röntgenkontrastmittel, und einem pflanzlichem Öl besteht.

5. Embolisat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente (a) aus Ethibloc® und die Komponente (b) aus Lipiodol® besteht.

5 6. Embolisat nach einem der vorstehenden Ansprüche, in applikationsfertiger Form, erhältlich durch Homogenisierung der Komponente (a), Zumischen der Komponente (b) und Zumischen der Komponente (c) zur Mischung aus (a) und (b), wobei alle Schritte unter Luftausschluß durchgeführt werden.

10 7. Verfahren zur Herstellung eines flüssigen Embolisats nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß unter Luftausschluß die Komponente (a) homogenisiert wird, die Komponente (b) der Komponente (a) zugemischt wird und die Komponente (c) zur Mischung der Komponenten (a) und (b) zugemischt wird.

15 8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Abmischung im Vakuum erfolgt.

9. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Luftausschluß durch Zentrifugieren herbeigeführt wird.

10. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponenten (a), (b) und (c) separat abgefüllt vorliegen und über ein Mischsystem miteinander vermischt werden.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponenten (a), (b) und (c) auf Spritzen aufgezogen vorliegen.

12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Mischsystem ein Dreivegehahn ist.

25 13. Verwendung des Embolisats nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Occlusion von Gefäßen und Gefäßfehlbildungen.

14. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Gefäßfehlbildungen um Aneurysmen oder arteriovenöse Kurzschlüsse handelt.

5 15. Medizinisches Kit zur Verwendung nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß es die Komponenten (a), (b) und (c) nach einem der Ansprüche 1 bis 5 in einem vorgegebenen Volumenverhältnis, ein Mischsystem zur Aufnahme der fertigen Mischung enthält.

10 16. Medizinisches Kit nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß es die Komponenten (a), (b) und (c) aufgezogen in Einwegspritzen, einen Dreiwegehahn sowie wenigstens eine Leerspritze zur Aufnahme der fertigen Mischung enthält.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein flüssiges Embolisat, insbesondere zur Occlusion von Gefäßfehlbildungen, bestehend aus

(a) 20 – 80 Vol.-% einer Occlusionsmischung, die eine Zein-Emulsion in wässrigem Ethanol enthält,

(b) 10 – 40 Vol.-% eines Röntgenkontrastmittels in flüssiger Form und

(c) 10 – 40 Vol.-% Ethanol,

10 wobei die Komponenten (a), (b) und (c) getrennt vorliegen und erst unmittelbar vor der Applikation zu einer homogenen Emulsion vermischt werden, ein Verfahren zur Herstellung dieses Embolisats, dessen Verwendung sowie ein das Embolisat enthaltendes medizinisches Kit.